

EFEITO DE ISONIAZIDA NA DINÂMICA DE LIPOSSOMOS

Amanda V. Marques¹ (IC) *, Victor Hugo G. Martins¹ (PG), Marcelo G. Montes D'Oca¹ (PQ), Vânia R. de Lima¹ (PQ)
*amanda-marx@hotmail.com

¹ Universidade Federal do Rio Grande, 96201-900, Rio Grande-RS.

Palavras Chave: Isoniazida, tuberculose, lipossomos, RMN, FTIR

Introdução

O Brasil se encontra na 19^o posição com maior número de casos de Tuberculose (TB) no mundo¹. Esta doença é causada pelo *Mycobacterium Tuberculosis*, que desenvolveu resistência a um dos fármacos de primeira linha usado no tratamento, a Isoniazida (INH) (Figura 1). A associação de fármacos em lipossomos pode reduzir tais quadros de resistência². Desta forma, é importante caracterizar o efeito da INH na dinâmica molecular dos lipossomos, gerando conhecimento para o desenvolvimento de novas formulações.. Este estudo demonstra a influência de INH em conhecer o efeito da INH em lipossomos compostos por asolecitina de soja (ASO), através das técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).

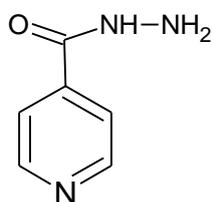


Figura 1. Estrutura da INH

Resultados e Discussão

Os lipossomos foram preparados de acordo com o método de hidratação de vesículas³ e teve seu percentual de incorporação determinado em aproximadamente 25%. As análises de RMN em baixo campo (60 MHz) indicaram que na presença de INH, os valores de tempo de relaxação longitudinal (T_1) de hidrogênio (¹H), referentes ao grupo polar colina reduziram em aproximadamente 25% (Tabela 1). Isto sugere que a INH aumenta a mobilidade desta região. Os valores de T_1 de ¹H referentes aos grupos metilenos da região apolar de ASO também foram analisados.

Tabela 1. Valores de tempo de relaxação longitudinal (T_1) para região polar da membrana.

	T_1 (s)
Aso	2,22
Aso + INH	1,64
Variação	0,58

Tabela 2. Valores de tempo de relaxação longitudinal (T_1) para região apolar da membrana.

	T_1 (s)
Aso	0,24
Aso + INH	1,92
Variação	1,68

Os estudos de FTIR foram realizados usando-se um cristal de HATR.⁴ Os resultados mostraram variação no deslocamento de banda de 13 e 4 cm^{-1} para os grupos fosfato e carbonila lipídicos, respectivamente. Isto indica possíveis ligações de hidrogênio destes grupos com a INH. Os resultados demonstraram também que a INH localiza-se preferencialmente numa região intermediária da membrana.

Tabela 3. Valores de deslocamento e alargamento das bandas na presença e na ausência de INH.

Deslocamento das bandas (ν , cm^{-1})				Alargamento das bandas (cm^{-1})			
Estiramento	s/ INH	c/ INH	Variação	Estiramento	s/ INH	c/ INH	Variação
PO ₄	1075	1062	13	PO ₄	130	150	20
CH ₂	2850	2850	0	CH ₂	25	25	0
C=O	1740	1736	4	C=O	80	80	0
CH ₃	2925	2925	0	CH ₃	65	65	0

Conclusões

O percentual de incorporação de INH em lipossomos de ASO foi de 25%;

Os resultados de RMN indicaram que a INH provoca uma redução de aproximadamente 25%, aumentando a mobilidade na região polar do lipídio;

A análise dos espectros de FTIR sugeriram uma interação da INH via ligações hidrogênio com os grupos fosfato e carbonila, indicando uma localização preferencial do fármaco na interface da membrana lipídica. Estas são fatores importantes a ser considerados em estudos para viabilização de sistemas de liberação prolongada de fármaco.

Agradecimentos

CAPES/CNPq GIIMM

1 Organização Mundial da Saúde.

<http://www.who.int/tb/publications/dec09.pdf> (2009).

2 FRÉZARD, F.; SCHETTINI, D.A.; ROCHA O. G. F.; DEMICHEL C.; Química Nova, 28, (2005).

3 HOPE, M.J. et al. (1986) Chem. Phys. Lipids 40:89-107.

4 FERIDE, S. et al. (2005) Biochim. Biophys. Acta 1668:215-222.